UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1954. - N° 4

ÉTUDE D'UNE RÉACTION COLORÉE DES ESTERS DU NAPHTOL β

Ses applications analytiques et pharmaceutiques.

Travail du Laboratoire de Chimie
de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Bordeaux.
(Professeur P. MESNARD)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN PHARMACIE

Diplôme d'État

présentée et soutenue publiquement le mardi 21 décembre 1954

par

Frank CLANET

Pharmacien,
Licencié ès-Sciences.
Lauréat de la Faculté,
Pharmacien-Chimiste de la Marine.

Né à FONTENAY-LE-COMTE (Vendée), le 1er juillet 1929.

Examinateurs de la Thèse	MM. MESNARD, professeur	Président.
	BLANQUET, professeur	Juges.
	R. GOLSE, maître de conférences, agrégé	Juges.

BORDEAUX
IMPRIMERIES DELMAS
6, place Saint-Christoly

1956

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543913_0036

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1954. - N° 4

ÉTUDE D'UNE RÉACTION COLORÉE DES ESTERS DU NAPHTOL β

Ses applications analytiques et pharmaceutiques.

Travail du Laboratoire de Chimie
de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Bordeaux.
(Professeur P. MESNARD)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN PHARMACIE

Diplôme d'État

présentée et soutenue publiquement le mardi 21 décembre 1954

par

Frank CLANET

Pharmacien,
Licencié ès-Sciences.
Lauréat de la Faculté.
Pharmacien-Chimiste de la Marine.

Né à FONTENAY-LE-COMTE (Vendée), le 1er juillet 1929.

Examinateurs de la Thèse

MM. MESNARD, professeur ..... Président.
BLANQUET, professeur ..... Juges.
R. GOLSE, maître de conférences, agrégé ..... Juges.

BORDEAUX
IMPRIMERIES DELMAS
6, place Saint-Christoly

1956

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. DUPÉRIÉ, CHELLE.

DOYEN : M. PORTMANN.

ASSESSEUR : M. SIGALAS.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. A. MANDOUL, GUYOT, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PERY, CHARRIER, DUBREUIL, CRUCHET, PERRENS.

PROFESSEURS :

	MM.
Clinique médicale	CREYX. / BROUSTET.
Clinique chirurgicale	PAPIN. / MASSÉ.
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE.
Clinique gynécologique	MAGENDIE.
Anat. pathol. et microsc. clin.	DE GRALLY
Anatomie	DUFOUR.
Anatomie générale et histologie	MAYER.
Hygiène et clin. de la tubercul.	PIÉCHAUD.
Médecine légale et du Travail.	DERVILLÉE.
Electroradiol. et clin. d'él. méd.	REBOUL.
Chimie	MESNARD.
Matière médicale	GOLSE.
Pharmacie	VITTE.
Physiologie	FABRE.
Clin. méd. des malad. des enf.	FONTAN.
Zoologie et parasitologie	R. SIGALAS.
Pathologie générale et expérim.	SARIC.
Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX.
Clin. chirurg. inf. et orthop.	POUYANNE.
Clin. médic. et des mal. infect.	AUBERTIN.
Chimie biologique et médicale.	TAYEAU.
Physique méd. et pharmaceut.	PIFFAULT.
Méd. col. et clin. mal. exotiq.	BONNIN.
Clin. mal. cutanées et syphilit.	JOULIA.
Clin. des mal. voies urinaires.	DARGET.
Clin. mal. nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET.
Clin. d'oto rhino-laryngologie	PORTMANN.
Toxicolog. et hygiène appliquée	CASTAGNOU.
Clinique odonto-stomatologique.	DUBECQ.
Botanique et cryptogamie	GIRARD.
Thérapeutique	TRAISSAC.
Hydrologie thérapeut. et climat.	DUBARRY.

PROFESSEUR A TITRE PERSONNEL

M. BLANQUET (**Section Pharmacie**).

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. MAHON (**Obstétrique**), PAUTRIZEL (**Parasitologie**).

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS :

	MM.
Physiologie	Mlle ROUGIER
Bactériologie	MOUSTARDIER.
Anatomie pathologique	LEGER.
Anatomie	RIGAUD.
Pharmacie (1re Section)	R. GOLSE.
Pharmacie (2e Section)	MASQUELIER / QUILICHINI.
Pharmacie (3e Section)	CAZAUX.
Biochimie médicale	NEUZIL.
Pathologie expérimentale	FAURE.

CHARGÉ DES FONCTIONS DE MAITRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ :

M. STOLL (**Histologie**).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.
Médecine générale	BERGOUGNAN. / LENG LÉVY. / MORETTI. / LAVIGNOLLE
Chirurgie générale	LAUMONIER. / CHAVANNAZ / VILLAR. / TINGAUD. / DEPAULIS.
Obstétrique	CHASTRUSSE / FAUGÈRE.
Ophtalmologie	BESSIÈRE.
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
Dermatologie et syphiligraphie.	LE COULANT
Pédiatrie et Puériculture	VERGER.
Méd. légale et méd. du Travail.	L'ÉPÉE.
Electro-radiologie	LACHAPÈLE.
Odonto-stomatologie	BENOIT.
Urologie	LANGE.

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.
Médecine opératoire	LAUMONIER.
Accouchements	CHASTRUSSE
Puériculture	VERGER. / PERY.
Législation pharmaceutique	COUSTOU.
Anatomie	CABANIÉ.
Cryptogamie	LAUBIE.
Obstétricie sociale	MAHON.
Physique médicale	DUHAMEL.
Organographie et Physiol. vég.	TEMPERE.
Chimie biologique analytique	MARQUEVIELLE.
Chimie analytique	ROMAIN.
Pathologie chirurgicale	LAUMONIER. / VILLAR.
Zoologie pharmaceutique	BAILENGER
Physiologie	BENELLI.

Le Secrétaire principal de la Faculté : GAYRAUD

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

A MA FEMME

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS

Témoignage de mon affection.

A Monsieur Pierre ROMAIN

Chef de travaux à la Faculté de Médecine
et de Pharmacie de Bordeaux,
Chargé de cours.

Témoignage de reconnaissance pour l'aide bienveillante et les conseils éclairés qu'il m'a prodigués au cours de ce travail, dont il m'a inspiré le sujet.

A MON JURY DE THESE

A Monsieur le Pharmacien-Général PERRET

Inspecteur des Services Pharmaceutiques et Chimiques des Armées.

Hommages respectueux.

A MON PRESIDENT DE THESE :

Monsieur le Professeur Pierre MESNARD,

Professeur de Chimie à la Faculté de Médecine
et de Pharmacie de Bordeaux,
Inspecteur principal des Pharmacies,
Docteur ès Sciences physiques,
Membre correspondant de l'Académie de Pharmacie,
Officier de l'Instruction publique,
Chevalier de l'Ordre de la Santé publique.

Témoignage de reconnaissance et de respectueux dévouement.

ÉTUDE D'UNE RÉACTION COLORÉE DES ESTERS DU NAPHTOL β

Ses applications analytiques et pharmaceutiques.

INTRODUCTION

Dans le groupe des naphtols, on utilise en pharmacie les dérivés monohydroxylés du naphtalène, le naphtol α et le naphtol β,

Naphtol α. Naphtol β.

Ils sont tous les deux doués de propriétés antiseptiques et entrent dans la composition de médicaments gastro-intestinaux, ainsi que dans celle de solutions aqueuses et de pommades utilisées en dermatologie.

Comme tous les phénols, ils présentent une certaine causticité, moindre pour le naphtol β que pour le naphtol α. C'est pourquoi on préfère le naphtol β sous forme de sels (naphtolates de sodium et de bismuth), éthers (éthers méthylique et éthylique), esters (benzoate et salicylate). Ces derniers, les plus employés, sont inscrits au Codex de 1949 sous les dénominations respectives de benzonaphtol et de bétol, ainsi qu'à certaines pharmacopées étrangères.

Pour leur identification, la Pharmacopée française préconise leur saponification préalable, suivie de l'identification des constituants, acide et naphtol. Il n'existe pour le moment aucune réaction due à la molécule « ester du naphtol ». Or, à l'occasion de recherches sur la différenciation des naphtols α et β par oxydation à l'aide du persulfate de potassium en milieu acétonique et alcalin, Mesnard, Romain et Marzat eurent l'idée de l'étendre à leurs esters [1]. Il semble qu'il y ait là une réaction spécifique des esters des naphtols. Le but de notre étude est

de vérifier cette hypothèse, d'étudier les conditions de la réaction, d'en expliquer le mécanisme.

Par ailleurs, le Codex reste muet au sujet du dosage du benzonaphtol et du bétol dans les préparations pharmaceutiques, dosage possible cependant, soit par la méthode acidimétrique, soit par une méthode iodométrique indiquée par Belenitska [2]. Nous nous sommes demandé si la réaction étudiée ne serait pas susceptible d'être appliquée à un dosage colorimétrique

Nous exposerons, tout d'abord, la technique de la réaction, après quoi nous discuterons le rôle des composés qui en sont responsables, l'influence de leur concentration, puis celle de différents facteurs physiques et chimiques, et nous procéderons à une étude quantitative. Après avoir interprété le mécanisme de la réaction, nous indiquerons quelques applications analytiques, plus particulièrement dans le domaine pharmaceutique.

PREMIÈRE PARTIE

ÉTUDE DU ROLE ET DE L'INFLUENCE DES ÉLÉMENTS DE LA RÉACTION

Technique de la réaction.

Mesnard, Romain et Marzat [1], pensant qu'il s'agissait d'une réaction d'hydrolyse de l'ester du naphtol sous l'influence d'un alcali concentré, opéraient de la façon suivante :

Dans un tube à essai, on introduit successivement quelques parcelles de benzonaphtol ou de bétol, 1 ml d'eau, quelques pastilles d'hydroxyde de sodium, et on porte à l'ébullition. On laisse refroidir et on ajoute quelques millilitres d'acétone. Il se développe dans la phase acétonique une coloration violette, intense et immédiate pour le benzonaphtol, moins intense et plus lente à apparaître pour le bétol.

Cette réaction est négative si l'on remplace l'acétone par l'alcool, l'éther, le chloroforme, l'acétate d'amyle, l'éther de pétrole, ou si on l'effectue avec les constituants des esters, acide benzoïque et naphtol β, d'une part, acide salicylique et naphtol β, d'autre part.

Comme nous l'exposerons au cours de ce travail, l'hypothèse d'une hydrolyse est inexacte, et il y a intérêt, pour obtenir une coloration d'intensité maxima, à adopter la technique suivante :

Dans un tube à essai, on introduit successivement : 10 millilitres d'acétone, quelques milligrammes d'ester de naphtol, 1 millilitre de liqueur alcaline.

La liqueur alcaline se sépare au fond du tube, et il apparaît lentement, à froid, une coloration violette au contact de la phase aqueuse et de l'acétone. Cette coloration gagne petit à petit toute cette dernière.

Nous allons envisager l'influence exercée par chacun des agents de la réaction.

CHAPITRE PREMIER.

Rôle de la cétone [3].

Nous remarquons tout de suite que les aldéhydes ne peuvent en aucun cas être substitués à l'acétone. Nous verrons d'ailleurs qu'ils se comportent comme inhibiteurs de la réaction. Par conséquent, le carbonyle ne saurait intervenir dans le mécanisme réactionnel.

Par contre, l'acétone n'est pas la seule cétone capable de donner la coloration violette. Nous l'avons remplacée par d'autres cétones : les unes sont, à des degrés divers, réactives; les autres ne le sont pas du tout. Certaines d'entre elles sont polymérisées par les lessives alcalines, la réaction doit être effectuée en milieu anhydre; le meilleur agent basique est alors le sodium ou l'amidure de sodium.

Le tableau suivant rend compte des résultats obtenus.

FORMULE GÉNÉRALE	CÉTONE ÉTUDIÉE	RÉACTIVITÉ
	$CH_3 - C(=O) - CH_3$ Acétone.	
	$CH_3 - C(=O) - CH_2 - CH_3$ Méthyléthylcétone.	
	$CH_3 - C(=O) - CH_2 - CH_2 - CH_3$ Méthylpropylcétone.	La réactivité diminue avec l'augmentation de la condensation en carbone.
$R - C(=O) - R'$	$CH_3 - C(=O) - CH_2 - CH(CH_3)_2$ Méthylisobutylcétone.	
	$CH_3 - CH_2 - C(=O) - CH_2 - CH_3$ Diéthylcétone.	
Cétone grasse.	$CH_3 - CH_2 - CH_2 - C(=O) - CH_2 - CH_2 - CH_3$ Dipropylcétone (butyrone).	

FORMULE GÉNÉRALE	CÉTONE ÉTUDIÉE	RÉACTIVITÉ
$\varphi - C(=O) - R$ Cétone mixte.	$C_6H_5 - C(=O) - CH_3$ Acétophénone. $C_6H_5 - C(=O) - CH_2 - CH_2 - CH_3$ Propiophénone.	Réactivité inférieure à celle de l'acétone. La réactivité diminue avec l'augmentation de la condensation en carbone.
$\varphi - C(=O) - \varphi$ Cétone aromatique.	$C_6H_5 - C(=O) - C_6H_5$ Benzophénone.	Réactivité nulle.
$\varphi - CH(H) - C(=O) - CH(H) - \varphi$ Cétone grasse avec substitution aromatique en α.	$C_6H_5 - CH_2 - C(=O) - CH_2 - C_6H_5$ Dibenzylcétone.	Réactivité nulle.
R ou φ — CH = CH — C(=O) — R Cétone éthylénique.	$(CH_3)_2C = CH - C(=O) - CH_3$ Isopropylidène-acétone (oxyde de mésityle). $C_6H_5 - CH = CH - C(=O) - CH_3$ Benzylidène-acétone.	Réactivité nulle.
$R - C(=O) - (CH_2) - C(=O) - R'$ Dicétones α et β.	$CH_3 - C(=O) - C(=O) - CH_3$ Diacétyle. $CH_3 - C(=O) - CH_2 - C(=O) - CH_3$ Acétylacétone.	Réactivité nulle.

L'examen des résultats obtenus conduit aux constatations suivantes :

1° La réaction est négative avec la plupart des cétones énolisables;

2° La cétone est d'autant moins active qu'elle est plus facilement énolisable;

3° Les cétones actives possèdent toutes un groupement méthyl ou méthylène en α par rapport au carbonyle;

4° Il résulte des considérations précédentes que la réactivité d'une cétone est liée, non pas à l'énolisation, mais à la présence d'un hydrogène mobile sur le carbone voisin du carbonyle, autrement dit à l'ionisation de la cétone.

Ces faits peuvent être expliqués si nous nous reportons à la théorie de Arndt et Eistert et leurs collaborateurs [4] sur la tautomérisation.

Théorie de Arndt et Eistert.

D'après ces auteurs, pour qu'ait lieu la tautomérisation spontanée en une forme plus acide, les conditions suivantes doivent être remplies :

« 1° Une « électromérie » doit être en principe possible. Par suite, les groupements suivants sont capables de tautomérie :

$A - CH_2 - CO - R$; $A - CH_2 - C \equiv N$; $A - CH_2 - NO_2$, etc.

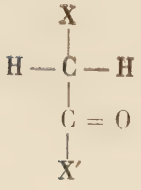
» 2° Pour que les groupements capables en principe de se tautomériser subissent une transposition réelle et spontanée en une forme plus acide, l'effet électromère doit être suffisamment prépondérant par rapport à la dépense de travail prototrope. Le substituant A peut y contribuer de deux façons :

» *a*) Il agit en relâchant le proton par ses effets inductifs, et il diminue ainsi la dépense de travail prototrope en diminuant la différence de solidité de fixation des protons pour les deux formes;

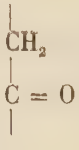
» *b*) Il agit comme partenaire de conjugaison, c'est-à-dire qu'il augmente l'effet électromère de la molécule. »

Si nous appliquons cette théorie à la tautomérie cétone-énol, nous sommes amené à faire une distinction nette entre l'ionisation et l'énolisation d'une cétone méthylénique.

L'examen du schéma général d'une cétone susceptible d'énolisation montre que l'on peut considérer deux parties :



le groupe qui s'énolise :



et le groupement substituant : X

Claisen avait remarqué la relation existant entre la facilité d'énolisation de la cétone et la nature du groupement X, capable soit de faciliter, soit de retarder ou d'empêcher la migration du proton sur l'oxygène, par suite de son effet inductif, comme il résulte de la théorie électronique.

Si l'on considère les formes cétonique et énolique d'un composé carbonylé méthylénique, la liaison C — H est plus solide que la liaison O — H : « Le passage du proton du carbone sur l'oxygène correspond donc à une augmentation de l'énergie libre du système, et le proton est pour ainsi dire porté à un niveau supérieur » [5].

Arndt et Martius [6], qui ont analysé le phénomène d'énolisation du point de vue physico-chimique, ont abouti à un certain nombre de constatations dont voici la conclusion : « La tendance à l'énolisation est égale à l'effet électromère de la molécule diminué de la dépense de travail prototrope. »

Comme l'a montré K. H. Meyer [7], il existe, dans une certaine mesure, un parallélisme entre les phénomènes observés sur la molécule isolée et sur la molécule dissoute; il est donc possible, en grossière approximation, d'étendre les conclusions précédentes aux cétones en solutions aqueuses.

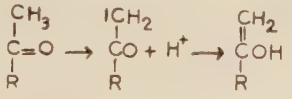
En résumé, nous pouvons admettre que :

1° La mobilité de l'hydrogène en α, c'est-à-dire l'ionisabilité d'une cétone énolisable, dépend essentiellement de l'effet d'induction du carbonyle; elle est facilitée par la polarisation de ce dernier, elle-même en rapport avec la nature des groupements liés au carbone porteur de l'hydrogène ionisable (acidité ou mobilité du proton).

2° La fixation du proton sur l'oxygène du carbonyle (c'est-à-dire l'énolisabilité) dépend essentiellement de la polarisabilité de ce même carbonyle, qui est sous l'influence directe des effets induits relatifs à la nature des groupements voisins (tautomérie ou migration de protons et déplacement de liaisons : système électromère).

Application de la théorie aux cétones étudiées.

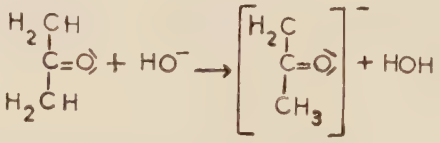
Nos observations personnelles deviennent alors explicables : les cétones réagissent sous la forme d'un ion carbéniate, avec libération d'un proton. Mais si elles ont tendance à fixer ce proton sur l'oxygène du carbonyle, il apparaît un énol; comme nous le montrerons plus loin, la réaction avec l'ester du naphtol est alors impossible :



Voyons maintenant comment se comportent les cétones que nous avons étudiées relativement à l'ionisation et à l'énolisation.

1° Cétones aliphatiques du type : $R-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-R$.

a) *L'acétone.* — Dans le cas de l'acétone, l'effet inductif du carbonyle est suffisant pour expliquer la mobilité de l'hydrogène (ionisation); l'absence d'autre groupement à effet inductif marqué rend faible la possibilité de polarisation de C = O, d'où négligeable celle de l'énolisation. La présence d'ions HO^- (en milieu alcalin) accroît la mobilité du proton :



L'acétone est donc ionisable et peu énolisable.

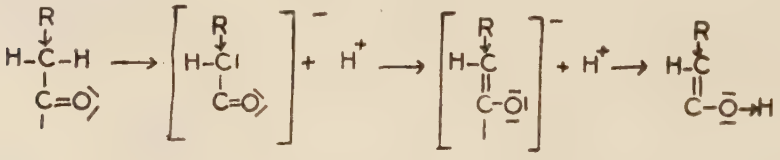
b) *Autres cétones aliphatiques :* $R-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-R$.

R possède un effet inductif positif; cet effet a pour résultat :

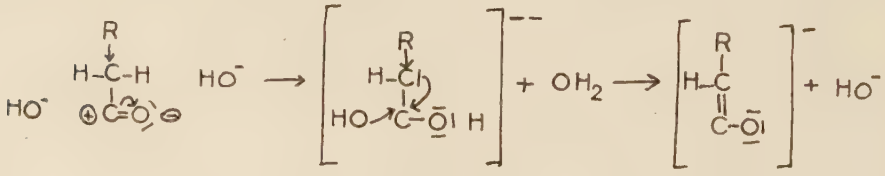
— d'inhiber le relâchement du proton, donc l'ionisation;

— de favoriser la polarisation de C = O; l'effet électromère nécessaire à la fixation du proton sur l'oxygène facilite donc l'énolisation.

On peut donc admettre, pour cette dernière, avec Arndt et Martius [5 et 6], le mécanisme suivant :



En milieu alcalin, le processus de formation d'énol est accéléré par suite de la polarisation de C = O, catalysée par les ions HO^-.

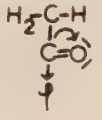


L'augmentation de la condensation en carbone de la chaîne aliphatique provoque, dans une certaine mesure, un accroissement de l'effet inductif qui retentit sur l'électromérie de C = O, donc augmente l'énolisabilité, mais elle a surtout pour conséquence de diminuer la solubilité de la cétone dans l'eau. Pour ces deux raisons, on observe une diminution de la réactivité de la cétone parallèlement à une augmentation de la longueur de la chaîne aliphatique.

En résumé, les cétones R — CO — R sont plus ionisables, mais énolisables; elles sont moins réactives que l'acétone.

2° Cétones mixtes du type : $R-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-\varphi$.

L'effet inductif négatif du groupe phényle a pour conséquence de contrarier l'effet électromère au niveau du groupe CO; il n'en résulte qu'une faible diminution de l'ionisation de l'hydrogène méthylénique voisin, mais une diminution considérable de la possibilité d'énolisation :



Comme les précédentes, ces cétones sont moins solubles dans l'eau par suite de la présence du radical phényle.

En somme, elles sont ionisables et peu énolisables; la réactivité de l'acétophénone est comparable à celle de l'acétone, quoique un peu plus faible.

3° Cétones aromatiques : $\varphi-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-\varphi$.

La présence de deux radicaux phényles en α par rapport au carbonyle interdit toute ionisation comme toute énolisation. Elles ne sont pas réactives.

4° Cétones aromatiques : $\varphi-CH_2-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-CH_2-\varphi$.

Les deux noyaux aromatiques ne sont pas reliés directement au carbone carbonylé. Les hydrogènes des groupes CH_2 en α sont très mobiles. Bien qu'elles soient très ionisables, ces cétones ne sont pas réactives; il est possible que ce soit par suite d'empêchement stérique.

5° Cétones éthyléniques : $R-CH=CH-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-CH_2-R'$.

Elles peuvent s'énoliser en [8] :

$$R - CH = CH - \underset{\displaystyle OH}{\overset{\displaystyle |}{C}} = CH - R'$$

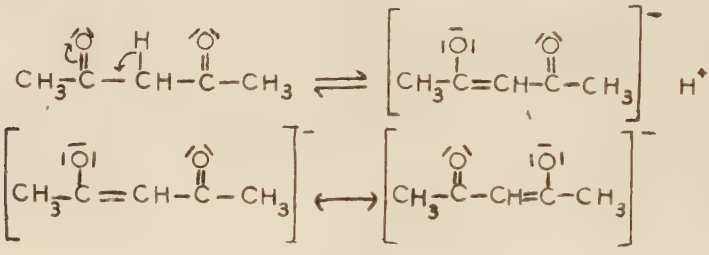
Un atome d'hydrogène, sous l'influence des effets induits de la double liaison et du groupe carbonyle, possède une forte tendance à l'ionisation.

Mais, d'autre part, la double liaison favorise la polarisation du carbonyle et, par suite, l'énolisation. Ces cétones sont ionisables, énolisables et inactives.

6° Dicétones α et β :

a) *Dicétones 1-3* : $R - \underset{\displaystyle O}{\overset{\displaystyle \|}{C}} - CH_2 - \underset{\displaystyle O}{\overset{\displaystyle \|}{C}} - R.$

Dans l'acétylacétone par exemple, les atomes d'hydrogène sont liés à un atome de carbone situé entre deux groupes carbonyles possédant un grand effet électromère, ce qui accroît considérablement leur possibilité d'ionisation; il résulte de ce même effet une tendance accrue à l'énolisation, possibilité que renforce la résonance existant dans l'anion résultant :



La forme énol est stabilisée par la formation d'un complexe interne, chélaté avec H^+, Na^+, K^+, Cu^{++}, etc. (décelé par spectroscopie dans l'infra-rouge) :

$$CH_3 - \underset{\displaystyle |}{\overset{\displaystyle O - Na - O}{C}} = CH - \underset{\displaystyle \|}{C} - CH_3.$$

Ces cétones sont, elles aussi, à la fois très ionisables et très énolisables; elles sont inactives.

b) *Dicétones 1-2* : $R - \underset{\displaystyle O}{\overset{\displaystyle |}{C}} - \underset{\displaystyle O}{\overset{\displaystyle \|}{C}} - R.$

Ces cétones, instables en milieu alcalin, donnent des p.quinones [9]. Le diacétyle, par exemple, conduit à la p.xyloquinone. Elles ne peuvent donc réagir avec les esters des naphtols.

Discussion.

Nous sommes ainsi amenés aux observations suivantes :

1° La cétone est d'autant moins active qu'elle est plus facilement énolisable. Lorsque l'aptitude à l'énolisation est grande, la réactivité devient nulle.

2° Les cétones actives possèdent toujours un groupement méthyle ou méthylène en α par rapport au carbonyle.

3° Par conséquent, la réactivité d'une cétone est liée, non pas à l'énolisation, mais à l'ionisation, due à la présence d'un hydrogène mobile sur le carbone voisin du carbonyle.

Une cétone réagit sous la forme d'un ion carbéniate, avec libération d'un proton. Si elle a tendance à fixer ce proton sur l'oxygène du carbonyle, c'est-à-dire à passer à l'état d'énol, la réaction devient alors impossible.

En définitive, la théorie est d'accord avec l'expérience pour montrer que l'acétone est le meilleur réactif pour la caractérisation des esters naphtoliques.

Chapitre II.

Rôle de l'ester.

Si nous prenons pour exemple l'ester benzoïque du naphtol, nous pouvons considérer dans sa molécule trois parties distinctes :

1° la fonction ester;
2° la molécule estérifiée;
3° l'acide estérifiant.

Nous avons recherché l'influence possible de chacune d'elles.

1° *Rôle de la fonction ester.*

Mesnard, Romain et Marzat [1] supposaient initialement une hydrolyse de la fonction ester. Or, si l'on traite longtemps à l'ébullition l'ester du naphtol par une lessive alcaline, on constate que plus ce

traitement est prolongé plus la réaction devient faible; elle devient même négative.

1° Nous avons soumis une certaine quantité de benzonaphtol à la saponification, en le traitant par la potasse alcoolique.

Le benzonaphtol est introduit avec 20 ml de solution alcoolique N d'hydroxyde de potassium, dans un ballon à fond rond muni d'un réfrigérant à reflux; on porte à l'ébullition pendant une demi-heure sur la flamme douce d'un bunsen. D'autre part, un essai témoin est fait dans les mêmes conditions, sur la même quantité de benzonaphtol, la liqueur alcaline étant remplacée par 20 ml d'alcool.

La réaction est ensuite pratiquée sur chacune de ces solutions. Elle est positive seulement dans la solution témoin.

2° Avec des quantités équimoléculaires de benzoate de sodium et de naphtol β, il ne se produit aucune coloration.

La fonction ester est donc indispensable.

2° *Rôle de la molécule estérifiée.*

Il semble que la réaction soit liée à la molécule du naphtol β. Nous avons essayé les esters benzoïques de différents dérivés hydroxylés. phénoliques ou alcooliques. Les réactions sont alors différentes.

a) *Naphtol α.*

Nous avons préparé le benzoate de naphtyle α à partir de :

Naphtol α	31,4 g
Chlorure de benzoyle	34,8 g

Le mélange est introduit dans un ballon de 250 ml de capacité; on chauffe au bain de sable à 170° pendant trente minutes. Après refroidissement, la masse est pulvérisée, puis purifiée par digestions successives dans une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 0,5 N à la température de 50° jusqu'à élimination totale du naphtol. L'ester est purifié par cristallisations répétées dans l'alcool bouillant. Il fond à 56° (au bloc chauffant de Köfler).

Nous avons alors pratiqué notre réaction sur cet ester, et avons obtenu rapidement une coloration brun rouge intense, virant progressivement au rose violacé, stable pendant vingt-quatre heures.

b) *Phénol ordinaire.*

Les essais réalisés avec les benzoate et salicylate de phényle se sont révélés négatifs.

c) *Gaïacol.*

Une faible coloration brunâtre se développe avec les benzoate, salicylate et camphorate de gaïacol.

d) *Alcools.*

Aucun résultat n'est à noter avec le benzoate d'éthyle.

3° *Rôle de l'acide estérifiant.*

La nature de l'acide n'influe pas sur la réaction.

a) *Acides aromatiques.*

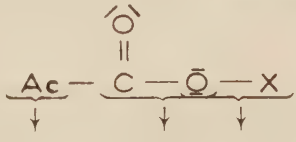
Le salicylate de naphtyle β donne une coloration violette se développant lentement.

b) *Acides gras.*

L'acétate (F = 69°) et le propionate (F = 51°) de naphtyle β ont été préparés suivant le mode opératoire indiqué précédemment, avec :

Naphtol β	14 g
Chlorure d'acétyle	9 g
ou :	
Chlorure de propionyle	7,5 g

Dans les deux cas, la réaction est comparable à celle du benzonaphtol. Les résultats qui viennent d'être décrits dans le présent chapitre peuvent être schématisés comme il suit :



Acide non spécifique, pas d'influence.	Fonction ester indispensable.	Composé hydroxylé. Naphtol α : col. brune-violette. Naphtol β : col. rose violacée. Gaïacol : col. brune faible. Phénol : pas de coloration. Alcool : pas de coloration.

La réaction étudiée permet donc la différenciation des esters du naphtol β, de ceux du naphtol α et d'autres phénols.

Chapitre III.

Rôle de l'agent alcalinisant.

L'absence d'agent alcalinisant dans le milieu empêche toute réaction. Mais on peut remplacer l'hydroxyde de sodium par d'autres agents basiques : hydroxyde de potassium, de calcium ou de baryum. La réaction est également possible en milieu anhydre en présence d'éthylate de potassium, d'éthylate de sodium, d'amidure de sodium, ainsi que de sodium métal.

1° *Action des bases en milieu aqueux.*

a) Nous avons observé que la réaction est possible seulement avec les bases dont le pK_A en solution aqueuse est supérieur à 10.

L'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, l'hydroxyde de calcium (eau de chaux), l'hydroxyde de baryum (eau de baryte), conduisent à des résultats comparables.

Avec le carbonate neutre de sodium ($pK_A = 10,2$), la réaction est positive, mais plus lente.

Par contre, l'ammoniaque ($pK_A = 9,2$) et la pyridine en solution aqueuse ($pK_A = 5,1$) sont inactives par suite d'une ionisation insuffisante.

b) *Rôle des ions* HO^-. Ce sont les ions HO^- qui semblent conditionner la réaction.

Une concentration suffisante des ions HO^- dans la phase acétonique est indispensable, comme le montrent les expériences suivantes :

Première expérience.

Dans deux tubes, on mélange à volumes égaux de l'acétone et une solution d'hydroxyde de sodium 5 N. L'un d'eux est centrifugé pour éliminer l'excès de liqueur sodique. On ajoute dans chacun le même poids de benzonaphtol. La coloration est très intense dans le tube non centrifugé, très faible dans l'autre.

Il semble donc que le dérivé coloré utilise pour sa formation les ions HO^-, moins abondants dans le tube centrifugé. Ces ions, en excès dans la phase aqueuse, viendraient remplacer ceux qui ont été consommés dans la phase cétonique, ce qui explique également l'apparition de la coloration au contact de ces deux phases.

Deuxième expérience.

Nous avons fait la réaction dans des conditions identiques, mais en utilisant successivement des lessives alcalines de différentes concentrations :

lessive pure;
lessive diluée au 1/5;
lessive diluée au 1/10.

La vitesse d'apparition de la coloration est inversement proportionnelle à la concentration.

D'autre part, le volume de la phase aqueuse est d'autant plus faible que la lessive est plus diluée, ceci étant dû à la miscibilité de l'eau et de l'acétone. La phase acétonique est donc plus riche en eau dans le cas d'une lessive diluée, et, par suite, l'ionisation de l'hydroxyde y est plus importante.

Il semble que les ions HO^- réagissent sur la cétone; c'est alors le produit de cette réaction qui va donner un dérivé coloré avec l'ester naphtolique. En effet :

— La coloration se développe lentement si l'on ajoute la solution basique à la solution acétonique de benzonaphtol;

— Il en est de même si l'on met en contact pendant une demi-heure la base et le benzonaphtol et qu'on ajoute alors l'acétone;

— Par contre, la coloration apparaît immédiatement et se développe rapidement si le benzonaphtol est ajouté à un mélange d'acétone et de solution alcaline préparée une heure auparavant.

2° *Action des bases en milieu anhydre.*

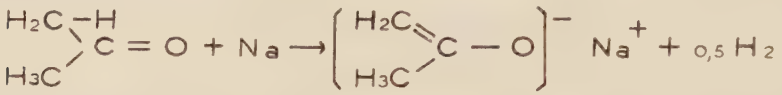
On peut remplacer dans la réaction la solution aqueuse d'hydroxyde par de l'éthylate de sodium ou de potassium (préparés par action de l'alcool absolu sur un petit fragment de sodium ou de potassium jusqu'à complète disparition. La réaction est encore positive avec l'amidure de sodium; le produit coloré se forme au contact de l'amidure, puis gagne petit à petit la phase acétonique. Les ions HO^- sont alors remplacés par les ions négatifs $C_2H_5O^-$ et NH_2^-.

3° *Action du sodium.*

Une mention spéciale doit être réservée au sodium métal, dont l'addition d'un fragment à la solution de benzonaphtol dans l'acétone anhydre fait apparaître la coloration violette. Nous pouvons admettre que le sodium transforme une partie de la cétone en dérivé sodé, ce qui

implique par conséquent, dans ce premier stade de la réaction, une énolisation.

L'énolate ainsi formé joue un rôle comparable à celui de l'hydroxyde de sodium : les ions OH^- sont remplacés par les ions « énolates » :



Nous avons préparé le dérivé sodé de l'acétone d'après la technique de Freer [10-11], nous l'avons isolé à l'abri de l'air sous forme d'une poudre blanche : il donne une réaction positive avec une solution acétonique de benzonaphtol.

DEUXIEME PARTIE

ÉTUDE DES CONDITIONS EXPÉRIMENTALES

Dans l'étude précédente, nous avons discuté le rôle de chacun des agents de la réaction. Nous nous proposons maintenant l'étude de l'influence de différents facteurs physico-chimiques : eau, ions HO^-, température, temps, pH, aldéhydes [13].

Rappel de la technique de la réaction.

Nous avons légèrement modifié la technique initialement proposée et opérons de la façon suivante :

Dans un tube à essai, on mélange 10 ml d'acétone, quelques milligrammes d'esters du naphtol, et 1 ml de liqueur alcaline (lessive d'hydroxyde de sodium). Cette dernière se sépare au fond du tube, et il apparaît lentement à froid, au contact de la phase aqueuse et de l'acétone, une coloration violette qui gagne petit à petit cette dernière. Mais cette technique ne permet pas d'avoir un liquide homogène, ce qui interdit les mesures photométriques que comporte notre travail. Des gouttelettes de liqueur alcaline se trouvent, en effet, émulsionnées au sein de l'acétone. Nous avons d'abord pensé utiliser une solution alcoolique d'hydroxyde de potassium, parfaitement miscible à l'acétone, le benzonaphtol, de son côté, étant suffisamment soluble dans l'alcool. Cependant, ce réactif se conserve mal; son titre varie rapidement, ce qui oblige à le vérifier avant chaque utilisation. Ces détails ont leur importance dans le cas qui nous occupe, car notre réaction est très sensible à une variation de la concentration en ions HO^- et la coloration est également moins stable en présence d'alcool. Nous avons donc préféré une technique utilisant des solutions alcalines aqueuses et avons été ainsi amené à étudier les solutions alcalines hydro-acétoniques.

CHAPITRE PREMIER.

Etude des solutions alcalines hydro-acétoniques.

Nous nous sommes d'abord adressé à l'acétone saturée par des solutions aqueuses d'hydroxyde de sodium. Dans une ampoule à décantation, on introduit 50 ml d'acétone et 20 ml de solution N d'hydroxyde. Il y a diminution de volume de la phase aqueuse qui se réduit à 5 ml. Nous pouvions supposer qu'un mélange de 50 ml d'acétone et de 15 ml d'hydroxyde de sodium N nous conduirait à une seule phase; or, nous avons obtenu encore deux phases. Nous avons refait l'expérience en saturant 50 ml d'acétone par 10, puis 5 ml de liqueur sodique; nous avons toujours noté une diminution de volume de la phase sodique, et nous n'avons jamais obtenu une seule phase. Par contre, l'addition d'une quantité suffisante d'eau au mélange conduit à un liquide homogène. C'est pourquoi nous avons remplacé l'acétone par des mélanges hydro-acétoniques. Deux problèmes se posaient alors :

— il faut avoir un mélange capable de dissoudre correctement le benzonaphtol;

— le milieu doit être limpide et avoir une alcalinité convenable.

Nous avons procédé à deux séries de recherches sur les mélanges suivants :

	MELANGES		
	N° 1	N° 2	N° 3
Eau	10 ml	20 ml	40 ml
Acétone	90 ml	80 ml	60 ml

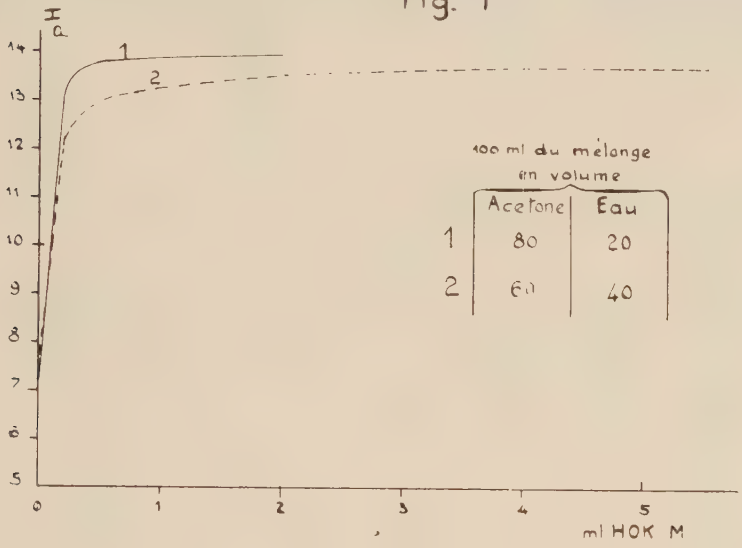
1° *Solubilité du benzonaphtol dans les mélanges eau-acétone.*

La solubilité du benzonaphtol dans les mélanges hydro-acétoniques diminue très rapidement au fur et à mesure que la proportion d'eau augmente. Elle est très importante dans le mélange n° 1, qui renferme une très forte proportion d'acétone; dans le n° 2, la solubilité est d'environ 1 g p. 100 ml; elle n'est plus que de 0,1 g p. 100 ml dans le n° 3.

2° Variation du pH et des potentiels d'acidité dans les mélanges eau-acétone.

Nous avons utilisé l'hydroxyde de potassium comme agent alcalinisant, car il donne dans ces conditions de meilleurs résultats. Les mesures ont été faites à l'aide du dispositif de Quéré. On introduit 100 ml de mélange eau-acétone dans un bécher muni d'un couvercle en matière plastique au travers duquel passent les électrodes et l'extrémité d'une burette graduée au centième, qui permet les affusions de solution normale d'hydroxyde de potassium. Nous avons tout de suite éliminé le mélange n° 1 (à 10 p. 100 d'eau), qui se trouble très rapi-

Fig. 1



dement par addition de solution alcaline. Les résultats obtenus pour les mélanges n^{os} 2 et 3 sont groupés dans le tableau ci-dessous :

Mélange n° 2				Mélange n° 3			
ml KOH N	pH	mV	Aspect	ml KOH N	pH	mV	Aspect
0	7,5	+ 260	limpide	0	7,5	+ 290	limpide
0,01	9,6	+ 60	—	0,02	12,2	— 20	—
0,02	13,2	— 110	—	0,03	12,6	— 50	—
0,04	13,6	— 150	—	0,05	13	— 70	—
0,06	13,8	— 170	—	0,08	13,2	— 90	—
0,1	13,9	— 210	—	0,1	13,3	— 100	—
0,2	14	— 230	—	0,2	13,6	— 130	—
0,3	»	— 240	trouble	0,3	13,7	— 140	—
0,4	»	— 250	—	0,4	13,8	— 150	—
0,5	»	— 260	—	0,5	13,8	— 150	—
1,5	»	— 260	—	0,6	13,8	— 160	—
2	»	— 260	—	0,8	13,8	— 160	—
				1	13,8	— 160	—

Nous avons tracé les courbes correspondant à ces valeurs (fig. 1 et 2). Les courbes de pH représentent imparfaitement le phénomène à cause de la limitation de l'échelle. Les courbes de potentiels d'acidité sont beaucoup plus explicites. Les valeurs fournies par le mélange à 40 p. 100 (n° 3) sont inférieures à celles du mélange à 20 p. 100 (n° 2).

Nous avons recherché si la réaction est ou non fonction de la richesse en eau du mélange eau-acétone. Pour cela, nous l'avons réalisée avec la même concentration en benzonaphtol dans le mélange à 20 p. 100 d'une part et dans le mélange à 40 p. 100 d'autre part. Nous avons donc opéré sur des solutions à 0,1 g p. 100 ml de mélange, puisque nous étions ainsi à la concentration maxima possible dans le mélange à 40 p. 100.

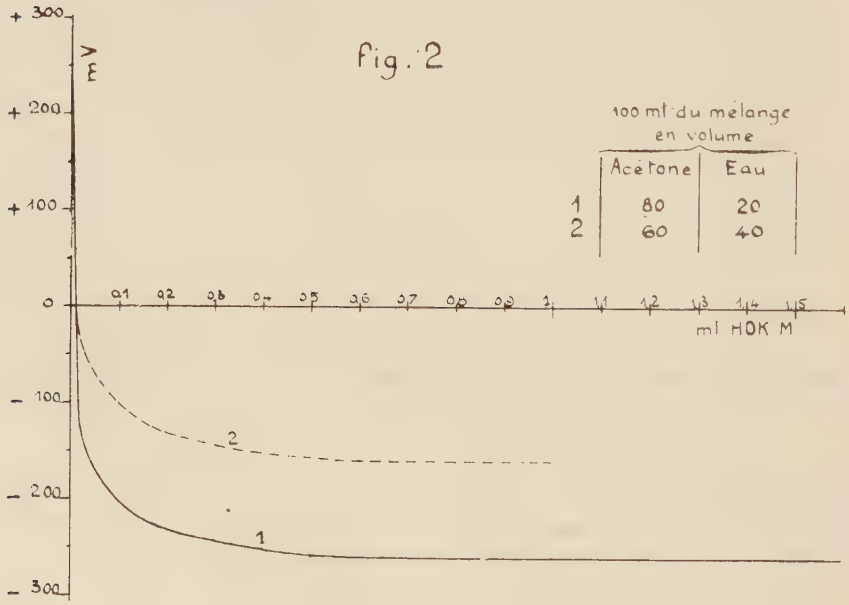


Fig. 2

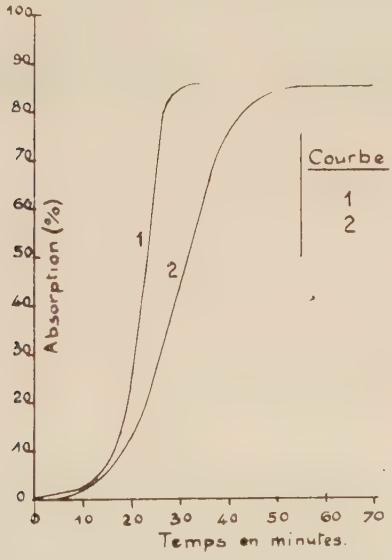
On prend 10 ml de solution et on ajoute 0,1 ml de HOK N. On suit le développement de la coloration au diffuso-absorptiomètre de Dognon.

Nous avons obtenu les résultats suivants :

Mélange à 40 p. 100		Mélange à 20 p. 100	
Temps en min.	% d'absorption	Temps en min.	% d'absorption
0	0	0	0
5	0	5	1
10	2	10	2,5
15	6	13	5
20	13	15	7,5
25	26	18	15,5
30	44	20	25
35	62,5	23	48
40	76	25	67
45	82	28	83
50	84,5	30	85
55	85,5	35	86
60	85,5	40	86
65	85,5	45	86
70	85,5		

La figure 3 donne les courbes correspondantes. La vitesse de la

Fig. 3



Courbe	0,1 g. de benzonaphtol dans 100 ml du mélange en volumes	
	Acétone	Eau
1	80	20
2	60	40

réaction est plus faible avec le mélange à 40 p. 100; mais, dans les deux cas, on atteint un palier sensiblement identique.

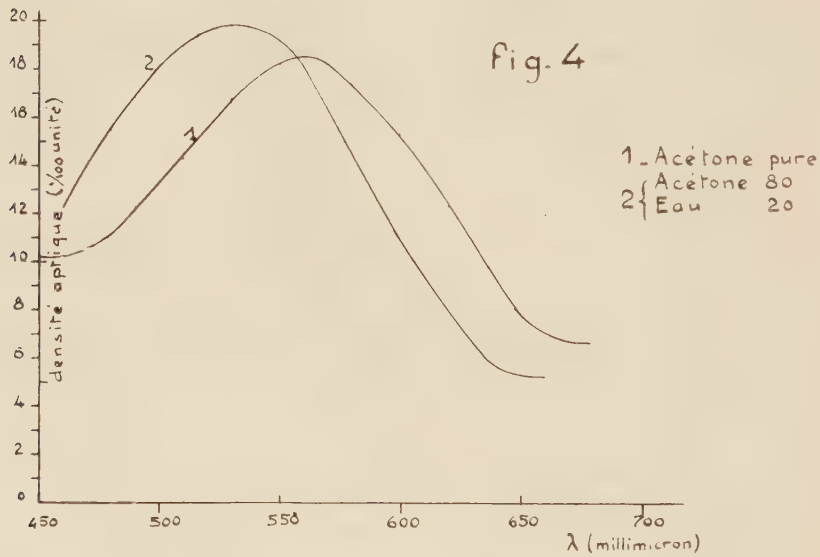
De la comparaison de nos expériences, il ressort que le mélange hydro-acétonique à 20 p. 100 d'eau fournit les meilleurs résultats : maximum de solubilité du benzonaphtol, alcalinité la plus élevée, ce qui permet une vitesse de réaction plus grande. C'est donc lui que nous utiliserons dorénavant

Chapitre II.

Influence de l'eau sur la coloration.

Bleu-mauve en milieu anhydre, la teinte est rouge violacée en présence d'eau et devient de plus en plus rouge lorsque la proportion de cette dernière augmente. Pour préciser ce changement de coloration, nous avons fait l'étude de l'absorption en fonction de la longueur d'onde de la lumière incidente, en milieu anhydre et en milieu aqueux.

On part de 20 ml d'une solution de benzonaphtol à 0,05 p. 100 ml dans l'acétone anhydre en présence d'un excès d'amidure de sodium. On opère dans un tube bouchant à l'émeri et on porte au thermostat



à 40° pour accélérer la réaction. On retire quand on juge que l'intensité de coloration est suffisante pour être mesurable, et on filtre pour éliminer l'excès d'amidure. La solution mauve est recueillie. Dans deux tubes on met respectivement 4 ml de cette solution; dans l'un, on dilue avec 1 ml d'acétone anhydre, et dans l'autre avec 1 ml d'eau bidistillée, ce qui correspond à un mélange eau-acétone à 20 p. 100 en eau. Dans le deuxième tube, la coloration vire au rouge violacé.

Nous avons construit les courbes d'absorption des deux liquides colorés en utilisant le photocolorimètre absolu à réseau de Bonet-Maury.

Le tableau suivant donne les valeurs que nous avons obtenues.

Acétone anhydre		Acétone aqueuse	
en millimicrons	Densités optiques en 1/100	en millimicrons	Densités optiques en 1/100
660	7	660	5,2
640	9,3	640	5,6
620	12,3	620	8,2
600	15,3	600	11
580	17,4	580	14,5
570	18,2	560	18,1
560	18,5	540	19,7
550	18,2	530	19,8
530	16,8	520	19,6
510	14,3	500	18,1
490	12,3	480	15,5
470	10,5	460	13,3
450	10,2		

Les courbes correspondantes (fig. 4) présentent un clocher, qui montre que l'absorption est maximum pour une longueur d'onde donnée. La substance colorée en milieu anhydre présente un maximum d'absorption pour 560 millimicrons, ce qui correspond au rouge orangé, tandis qu'en milieu aqueux il y a déplacement du maximum d'absorption du côté du vert (530 millimicrons). C'est pourquoi, comme nous opérons toujours en milieu acétonique et aqueux (20 p. 100 d'eau), nos mesures photométriques sont effectuées en lumière verte.

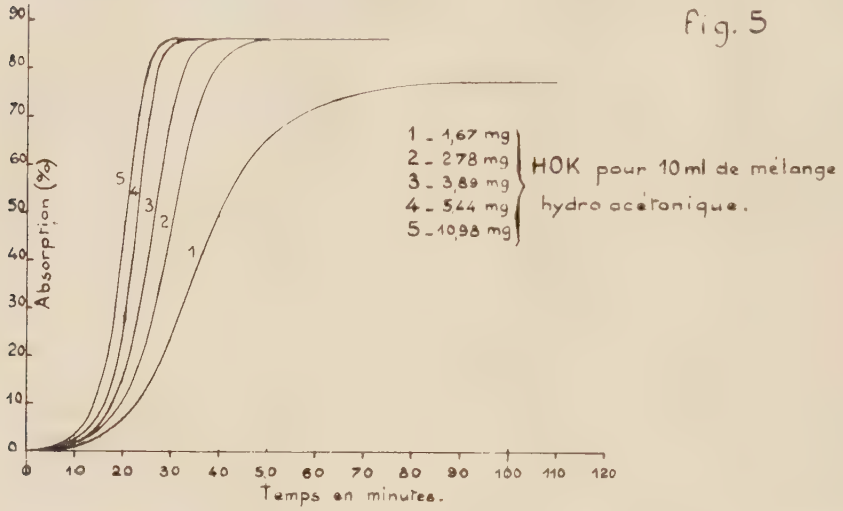
Chapitre III.

Influence de la concentration en ions HO^-.

Nous savons que l'alcalinité du milieu est indispensable pour que la réaction se produise. Lorsque l'agent alcalinisant est un hydroxyde, la concentration en ions HO^- exerce une influence. Nous avons donc étudié l'évolution de la réaction en fonction du temps et en présence de quantités variables d'hydroxyde de potassium déterminées d'après notre étude du chapitre I. On opère à partir de 10 ml d'une solution de benzonaphtol obtenue en dissolvant 0,1 g de ce dernier dans 100 ml d'un mélange eau-acétone à 20 p. 100 d'eau, qui est alcalinisée par des volumes différents de solution normale d'hydroxyde de potassium. Le tableau ci-dessous indique la concentration du milieu réactionnel de HOK en fonction du volume de liqueur normale ajouté.

Réactions	1	2	3	4	5
ml de sol. de benzo-naphtol.	10	10	10	10	10
ml HOK N	0,03	0,05	0,07	0,1	0,2
Conc. en HOK pour 10 ml. d'acétone aqueuse	1,67 mg	2,78 mg	3,89 mg	5,44 mg	10,98 mg

La liqueur alcaline est introduite à l'aide d'une burette au 1/100.



On agite et on remplit la cuve du photomètre. On suit l'absorption en fonction du temps. Le tableau suivant rend compte de nos résultats; les temps sont exprimés en minutes (t) et les absorptions sont données en pourcentage (A %).

Réaction 1		Réaction 2		Réaction 3		Réaction 4		Réaction 5	
t	A %	t	A %	t	A %	t	A %	t	A %
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	0	5	0,5	5	0,5	5	1	5	1
10	1	10	1,5	10	1,5	10	2,5	10	3,5
13	2	13	3	13	3,5	13	5	13	8
18	5	15	4,5	15	5	15	7,5	16	16,5
15	3	18	7,5	18	10	18	15,5	18	28
20	7	20	10	20	15	20	25	20	44
23	10	23	17	23	28	23	48	23	70
25	13,5	25	23	25	39	25	67	25	80
28	19	28	36	28	59	28	83	27	84
30	23,5	30	46	30	71	30	85	30	86
35	36	33	61,5	33	81	35	86	35	86
40	49	35	70	35	84	40	86	40	86
43	55,5	37	76	40	86	45	86	45	86
45	58,5	38	78,5	45	86				
48	63	40	84	50	86				
50	65,5	42	83						
52	67	45	85						
55	69	48	85,5						
60	71,5	55	86						
65	73,5	60	86						
70	75	75	86						
75	75,5								
80	76								
90	77								
100	77								
110	77								

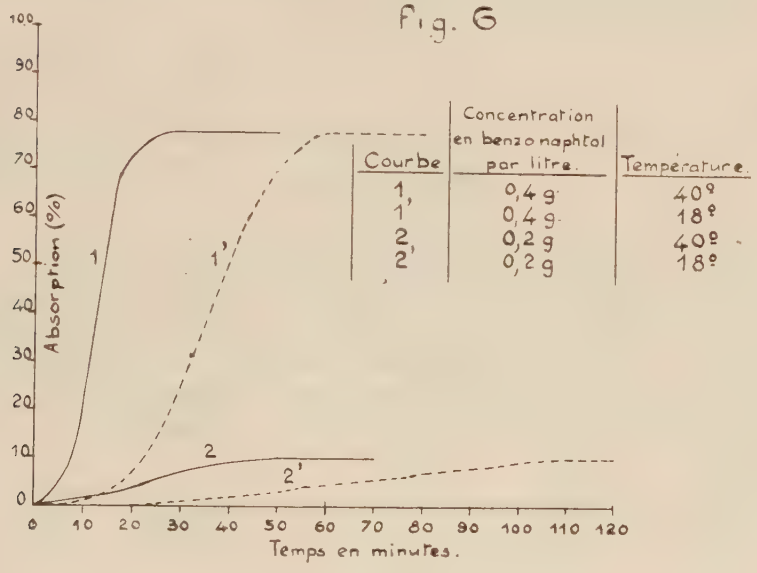
Les courbes de la figure 5 montrent que, dans tous les cas, on atteint un palier. Celui de la courbe 1 se situe au-dessous de celui des autres, pour lesquelles il est identique. La concentration en ions HO^- influe uniquement sur la vitesse de réaction.

Chapitre IV.

Influence de la température.

La vitesse de la réaction diminue lorsque la concentration en benzonaphtol décroît. Nous avons pensé que la température serait susceptible de l'accélérer et de permettre son utilisation pour le dosage colorimétrique de faibles quantités de substance.

Fig. 6



Nous avons opéré sur des solutions de 0,2 g et 0,4 g de benzonaphtol par litre de mélange eau-acétone. Dans des tubes bouchant à l'émeri, on mélange 10 ml de solution et 0,1 ml de HOK N. On opère à 18° et à 40°, et on suit la réaction à l'appareil de Dognon. Nos résultats sont exposés dans les tableaux suivants.

Solution à 0,2 g de benzonaphtol par litre				Solution à 0,4 g de benzonaphtol par litre			
T = 18°		T = 40°		T = 18°		T = 40°	
t en min.	A %	*t* en min.	A %	*t* en min.	A %	*t* en min.	A %
0	0	0	0	0	0	0	0
5	0	10	1,35	10	1	3	2
10	0	15	2,5	15	3	5	5
15	0	25	5,5	20	7	7	8
20	0	35	8	25	14	10	21
25	0,5	40	9	30	25	15	54
30	1	50	10	40	51	18	70
35	1,5	70	10	45	62	20	73
40	2			50	70	25	77
45	2,5			55	75	30	78
50	3			60	78	40	78
55	4			70	78	50	78
60	4,5			80	78		
65	5						
70	5,5						
75	6						
80	7						
85	7,5						
90	8						
95	8,5						
110	10						
115	10						

L'examen des courbes de la figure 6 montre bien l'influence favorable de la température sur la vitesse de la réaction

---

Chapitre V.

Influence du temps.

Avec le temps, la coloration rouge violacée initiale s'atténue et vire finalement au jaune, *irréversiblement*. Nous avons suivi cette évolution au photomètre. L'expérience est faite avec des solutions alcalines de benzonaphtol ayant toutes le même titre, mais une alcalinité différente. La coloration apparaît plus rapidement dans le mélange le plus alcalin, mais elle vire plus rapidement. Le tableau ci-dessous rend compte du phénomène (10 ml de solution de benzonaphtol à 0, 1 g p. 100) :

+ 0,05 ml HOK N			+ 0,2 ml HOK N	
t en jours	A %		*t* en jours	A %
1	86		1	86
2	86	rouge violacé	2	86
3	81		3	76
4	75		4	69
6	63	rouge orange	6	53
7	56		7	48
8	48	jaune	8	47
9	43		9	47

Le virage s'accompagne d'une acidification lente du milieu, comme le montre l'expérience suivante. On dissout 0,1 g de benzonaphtol dans 100 ml de mélange eau-acétone à 20 p. 100 dans le dispositif de Quéré déjà décrit. On alcalinise par 0,2 ml de HOK N. Le pH, égal à 14 à l'origine, diminue progressivement. En voici les valeurs au bout de temps variables :

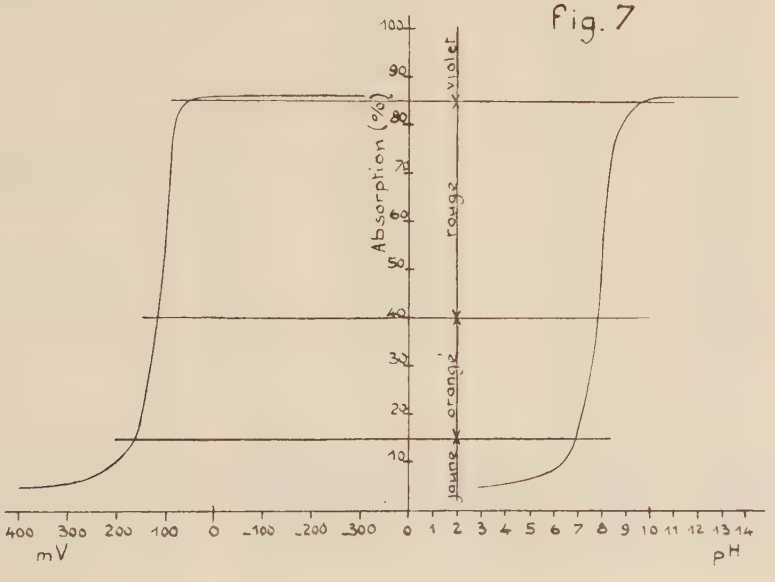
t	pH	t	pH
0	14	80 min.	13,5
15 min.	14	90 min.	13,4
25 min.	13,95	2 heures	13,2
35 min.	13,9	6 heures	12
40 min.	13,85	1 jour	10,2
45 min.	13,8	2 jours	10
55 min.	13,7	5 jours	9,8
70 min.	13,6		

Si l'on ramène le pH à 14 par addition d'hydroxyde de potassium, la coloration jaune reste inchangée.

Chapitre VI.

Influence du pH.

Les observations précédentes nous ont amené à rechercher l'influence du pH sur la coloration



Par addition d'un acide, elle vire d'abord au rouge, puis, progressivement, au jaune en passant par l'orangé, mais contrairement à ce que nous venons de signaler au chapitre précédent, une nouvelle alcalinisation le fait repasser au violet en suivant les mêmes étapes, évidemment en sens inverse. On a donc affaire à une sorte d'indicateur de pH en milieu acétonique.

Nous avons mesuré la variation de la qualité de coloration et sa variation d'absorption en lumière verte en fonction du pH. Le dispositif de Quéré nous a permis d'opérer dans les meilleures conditions et de suivre les pH et les potentiels en fonction de l'addition d'acide chlorhydrique normal à l'aide d'une burette au centième. D'autre part, nous avons suivi la coloration au photomètre. Nous avons opéré sur 0,1 g de benzonaphtol dissous dans 100 ml du mélange eau-acétone à 20 p. 100 en présence de 2 ml de HOK M, ce qui nous a permis d'atteindre le plus rapidement le palier de la coloration (voir courbes de l'influence de la concentration en HOK sur la réaction, fig. 5); on ajoute alors l'acide chlorhydrique normal en agitant après chaque affusion à l'aide d'un agitateur électromagnétique. Nous avons tracé les courbes de la figure 7. Nous résumons nos résultats dans le tableau suivant; nous y indiquons les volumes d'acide chlorhydrique normal ajoutés.

ml ClH. N	pH	potentiels en millivolts	A %	Coloration
0		— 310	86	
0,2		— 310	86	
0,3		— 305	»	
0,4		— 300	»	
0,6		— 290	»	rouge violacé
0,8	14	— 270	»	
0,9	13,8	— 245	»	
1	13,3	— 195	»	
1,2	12,4	— 115	»	
1,3	11,8	— 65	»	
1,4	9,6	+ 60	85	
1,42	9,2	+ 65	83	
1,45	8,8	+ 70	81	rouge virant de
1,48	8,5	+ 80	76	plus en plus
1,5	8,3	+ 90	71	vers le jaune
1,52	8	+ 100	54	
1,53	7,9	+ 110	49	
1,55	7,5	+ 120	38	
1,58	7,5	+ 130	29	
1,6	7,3	+ 140	23	pelure d'oignon
1,65	7,1	+ 155	18	
1,7	6,9	+ 165	14	
1,8	6,4	+ 200	10	jaune
1,9	5,7	+ 240	8	
2	2,8	+ 400	5	

Quant aux courbes construites à l'aide des chiffres précédents, elles ont la même allure et les potentiels peuvent être considérés comme des potentiels d'acidité. Le point de commencement de virage de la coloration est situé entre pH 9 et 8,5.

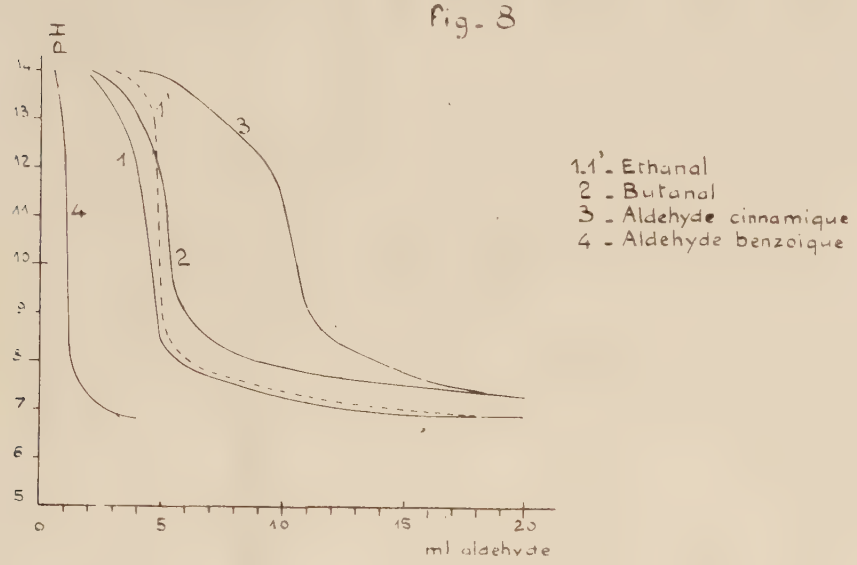
Chapitre VII.

Influence des aldéhydes.

Si l'on ajoute un aldéhyde à la solution acétonique de benzonaphtol avant l'addition d'alcali, il ne se produit aucune coloration. D'autre part, l'addition d'un aldéhyde à un milieu coloré en violet, ayant donc donné une réaction positive, entraîne différentes modifications ayant trait à la couleur, au pH, aux potentiels redox. Nos expériences ont porté sur plusieurs aldéhydes : éthanal, butanal, aldéhyde benzoïque et aldéhyde cinnamique, mesurés à l'aide d'une burette au centième et ajoutés au milieu réactionnel obtenu par addition de 2 ml de HOK N à une solution de 0,1 g de benzonaphtol dans 100 ml de mélange eau-acétone.

Pour tous ces aldéhydes, nous avons tracé les courbes de variation du pH du milieu en fonction du volume d'aldéhyde ajouté (figure 8);

Fig. 8



Courbe 1 (fig. 8).

ml d'éthanal	pH	mV	A %
0		— 310	86
1		— 310	86
2	13,9	— 290	»
3	13,3	— 285	»
4	12	— 160	»
5	8,4	+ 20	75
5,5	8,1	+ 30	59
6	7,9	+ 40	48
7	7,7	+ 60	36
8	7,5	+ 75	29
9	7,45	+ 80	25
11	7,2	+ 100	21
14	7,1	+ 130	16
16	6,9	+ 135	13
20	6,9	+ 135	12

Courbe 1' (fig. 8).

ml d'éthanal	pH	mV	A %
0		— 260	
1		— 300	
2		— 300	
3	14	— 290	
4	13,7	— 260	
5	8,8	— 240	
5,5	8,3	+ 280	
6	8	+ 300	
8	7,7	+ 330	
10	7,4	+ 330	
12	7,2	+ 320	
15	7,1	+ 310	
18	6,9	+ 290	
20	6,9	+ 290	

COURBE 2 (fig. 8).

ml de butanal	pH	mV	A %
0		— 310	86
1		— 310	86
2	14	— 305	»
3	13,8	— 280	»
4	13,1	— 190	»
5	12	— 120	»
5,5	9,6	— 20	»
6	9	+ 10	84
6,5	8,7	+ 20	76
7	8,4	+ 30	66
7,5	8,3	+ 40	57
8	8,2	+ 50	51
9	8	+ 70	43
10	7,9	+ 75	35
11	7,8	+ 80	31
12	7,7	+ 85	27
14	7,6	+ 100	22
16	7,5	+ 100	19
18	7,4	+ 110	18
20	7,3	+ 110	16

COURBE 3 (fig. 8).

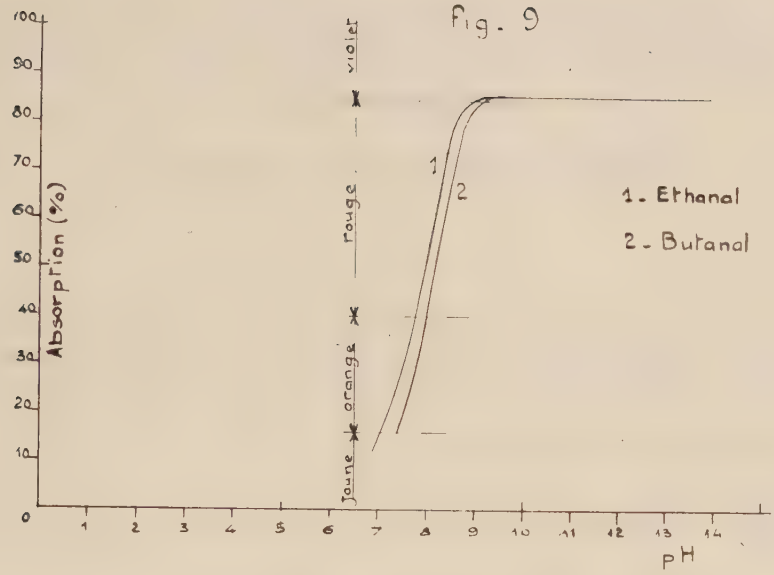
ml d'ald. cinnamique	pH	mV	A %
0		— 310	
0,1		— 300	
0,2		— 290	
0,3		— 290	
0,5		— 280	
0,8		— 270	
1		— 270	
1,5		— 260	
1,8		— 260	
2		— 260	
2,5		— 250	
3,5		— 240	
4	14	— 240	
5	13,9	— 230	
6	13,6	— 210	
7	13,1	— 170	
8	12,7	— 140	
9	12,3	— 110	
10	11,3	— 70	
11	9,1	0	
12	8,5	— 10	
13	8,2	— 20	
14	8	— 25	
15	7,8	— 30	
16	7,7	— 30	
18	7,4	— 30	
20	7,3	— 30	

COURBE 4 (fig. 8).

ml d'ald. benzoïque	pH	mV
0		— 310
0,1		— 290
0,2		— 290
0,5	14	— 270
0,7	13,7	— 240
0,8	13,2	— 180
0,85	12,9	— 150
0,9	12,6	— 140
1	12	— 80
1,1	9,3	+ 120
1,2	8,4	+ 125
1,3	8	+ 190
1,4	7,8	+ 195
1,5	7,7	+ 195
1,8	7,4	+ 190
2	7,3	+ 185
2,5	7,1	+ 170
3	6,9	+ 150
4	6,85	+ 150

la courbe en pointillés représente la variation du pH du milieu réactionnel sans benzonaphtol. Pour l'éthanal et le butanal, nous avons aussi tracé les courbes de variation de l'absorption en fonction du pH

Fig. 9



En résumé, on constate que sous l'action des aldéhydes :

1° la coloration vire au jaune, mais l'addition d'un alcali la fait repasser au violet;

2° le pH diminue; il y a acidification du milieu, ce qui explique l'observation précédente;

3° les potentiels redox montrent que le milieu tend à acquérir un caractère oxydant.

TROISIÈME PARTIE

ÉTUDE QUANTITATIVE DE LA RÉACTION

La réaction que nous avons décrite, spécifique des esters du naphtol β, peut être utilisée pour les caractériser et les doser colorimétriquement. Nous avons déterminé sa sensibilité et recherché dans quelles conditions elle suit la loi de Beer-Lambert ($\log \frac{I_o}{I} = Klc$).

Nous envisagerons successivement le cas du benzonaphtol et celui du bétol.

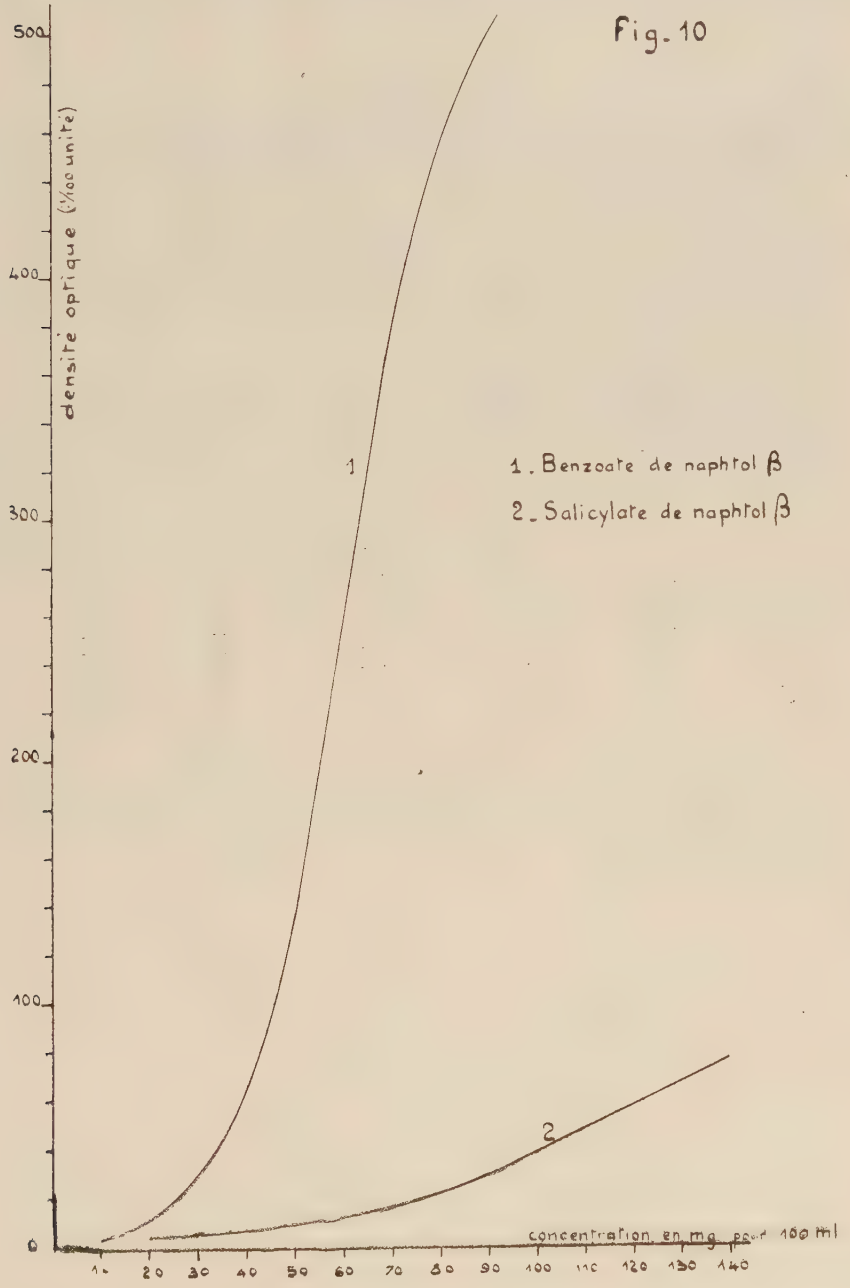
Cas du benzonaphtol.

Pour le benzonaphtol, la sensibilité de la réaction est de 0,1 mg par millilitre d'acétone ou de mélange eau-acétone à 20 %.

Nous avons tracé la courbe des densités optiques en fonction des concentrations en benzonaphtol au moyen du photocolorimètre à réseau de Bonet-Maury, qui donne directement les centièmes d'unité de densité optique ou degrés-Vernes. Les mesures sont faites à l'aide de la radiation de 530 mμ où la coloration présente son maximum d'absorption. Une gamme étalon a été réalisée à partir d'une solution de 0,1 g de benzonaphtol dans 100 ml de mélange eau-acétone à 20 % : 1 ml correspond à 1 mg de benzonaphtol.

Tubes	Sol. de benzonaphtol en ml	Mélange eau-acétone en ml	HOK N en ml	Conc. du benzonaphtol en mg %	Densité optique en 1/100
1	1	9	0,1	10	5,2
2	1,5	8,5	0,1	15	6,7
3	2	8	0,1	20	8,9
4	2,5	7,5	0,1	25	15,7
5	3	7	0,1	30	29,5
6	3,5	6,5	0,1	35	41,2
7	4	6	0,1	40	68,8
8	4,5	5,5	0,1	45	99,3
9	5	5	0,1	50	133,8
10	6	4	0,1	60	225,2
11	7	3	0,1	70	358,8
12	8	2	0,1	80	441
13	9	1	0,1	90	495,6
14	10	0	0,1	100	531,6

On utilise des tubes bouchant à l'émeri, qui sont portés pendant une heure au thermostat à 40°. Au bout de ce temps, on les retire et on les refroidit par immersion dans l'eau froide. On mesure les densités optiques.



La courbe des densités optiques en fonction des concentrations en benzonaphtol (fig. 10, courbe 1) montre qu'il y a proportionnalité entre ces deux grandeurs pour l'intervalle de concentrations compris entre 40 et 80 mg p. 100 ml, où la loi de Beer se trouve vérifiée.

Cas du bétol.

La sensibilité de la réaction n'est plus ici que de 0,2 mg de bétol par millilitre d'acétone ou de mélange eau-acétone à 20 %.

Nous avons aussi tracé la courbe des densités optiques en fonction des concentrations en bétol (fig. 10, courbe 2). Les conditions opératoires sont les mêmes que précédemment, exception faite pour la concentration de la solution de bétol (0,2 g p. 100 ml de mélange eau-acétone à 20 %). Les résultats obtenus sont mentionnés dans le tableau suivant :

Tubes	Sol. de benzonaphtol en ml	Mélange eau-acétone en ml	HOK N en ml	Conc. du benzonaphtol en mg %	Densité optique en 1/100
1	1	9	0,1	20	5
2	1,5	8,5	0,1	30	6,5
3	2	8	0,1	40	7,5
4	2,5	7,5	0,1	50	9,9
5	3	7	0,1	60	12,8
6	3,5	6,5	0,1	70	13,5
7	4	6	0,1	80	22,8
8	4,5	5,5	0,1	90	30
9	5	5	0,1	100	35,8
10	6	4	0,1	120	57,8
11	7	3	0,1	140	76,6
12	8	2	0,1	160	53,8

La réaction suit la loi de Beer-Lambert dans des limites de concentration comprises entre 80 et 140 mg de bétol pour 100 ml de mélange eau-acétone.

QUATRIÈME PARTIE

INTERPRÉTATION DES RÉACTIONS

Mettant à profit les résultats que nous venons d'exposer, nous pouvons interpréter la réaction que nous avons mise au point, ainsi que l'action inhibitrice exercée par les aldéhydes.

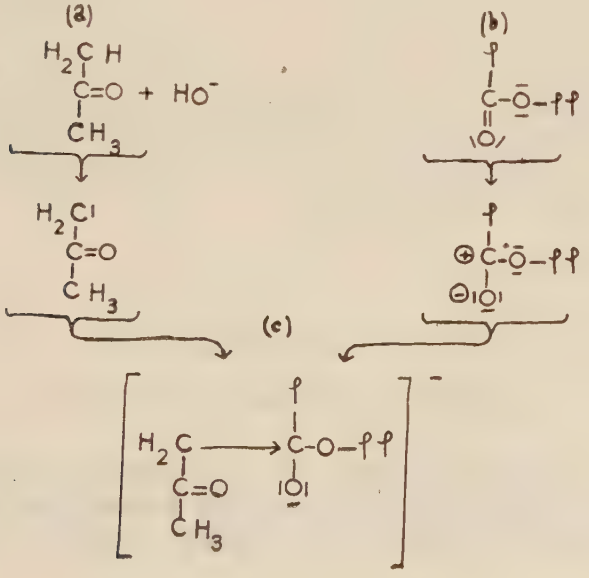
Chapitre premier.

Mécanisme de la réaction entre les esters du naphtol et l'acétone en milieu alcalin.

Nous admettons la formation d'un dérivé d'addition constituant un stade intermédiaire de la réaction de condensation de Claisen, dont le mécanisme a fait l'objet de nombreux travaux [14-15-16]. C'est ce dérivé qui est coloré dans le cas particulier où il intervient un ester naphtolique; il peut être détruit avec le temps.

L'addition se passerait de la façon suivante :

a) La base HO^-, NH_2^-, $C_2H_5O^-$, etc., enlève un proton au dérivé carbonylé méthylénique (acétone ionisée) pour former un ion carbéniate;



b) Le carbonyle de l'ester est polarisé;

c) Le doublet de l'ion carbéniate vient s'insérer dans le trou d'octet du carbone du carbonyle de l'ester.

Ce mécanisme est en accord avec nos résultats expérimentaux, qui trouvent tous leur justification.

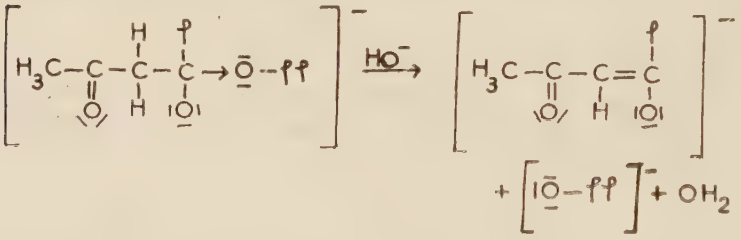
1° La cétone réagit sous sa forme ionisée; la forme énol est incapable de se condenser avec l'ester.

2° Le carbonyle de l'ester est indispensable.

3° La coexistence, dans une même molécule, d'un carbonyle cétonique, du noyau naphtalénique mésomère, de la charge électrique due à la polarisation du carbonyle de l'ester, peut expliquer la coloration du dérivé obtenu.

4° La réaction fait intervenir des ions HO^- ou des ions jouant un rôle identique. Il est donc normal qu'elle ait lieu en milieu alcalin et que le pH diminue lorsque le composé coloré prend naissance.

5° Si le mélange se décolore avec le temps, c'est sans doute par suite d'une évolution selon le processus de la réaction de Claisen.



La libération d'un proton, qui se traduit par l'élimination d'une molécule d'eau par suite de l'alcalinité du milieu, entraîne une diminution du pH au cours de la réaction. Après la scission du produit coloré, la réaction devient irréversible, l'addition d'ions HO^- ne permet plus le retour à la forme violette.

Chapitre II.

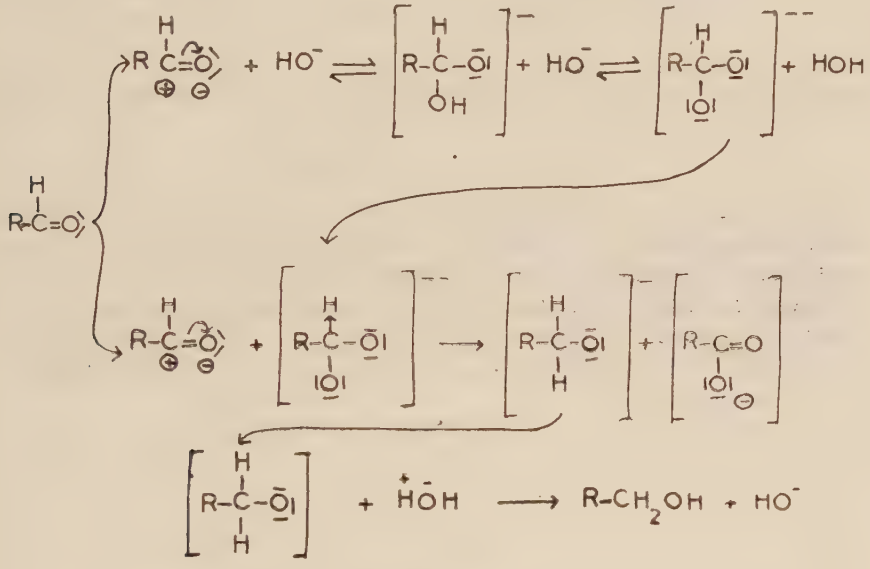
Influence des aldéhydes sur la réaction.

Nous avons décrit plus haut (p. 38) nos observations dans ce domaine : si l'on ajoute un aldéhyde à la solution acétonique de benzonaphtol avant l'addition d'alcali, il ne se produit aucune coloration. D'un

autre côté, l'addition d'aldéhyde à un milieu coloré en violet entraîne, en même temps qu'une diminution de pH, un virage au jaune; il est possible de repasser au violet par addition d'une liqueur basique. Voici l'interprétation que nous proposons.

Il est vraisemblable que l'action d'un hydroxyde alcalin sur un aldéhyde conduit à un alcool et à la base correspondant à un acide organique, la réaction consistant en un transfert d'un atome d'hydrogène d'une molécule d'aldéhyde à une autre [15]. Nous distinguerons le cas des aldéhydes aliphatiques et celui des aldéhydes aromatiques.

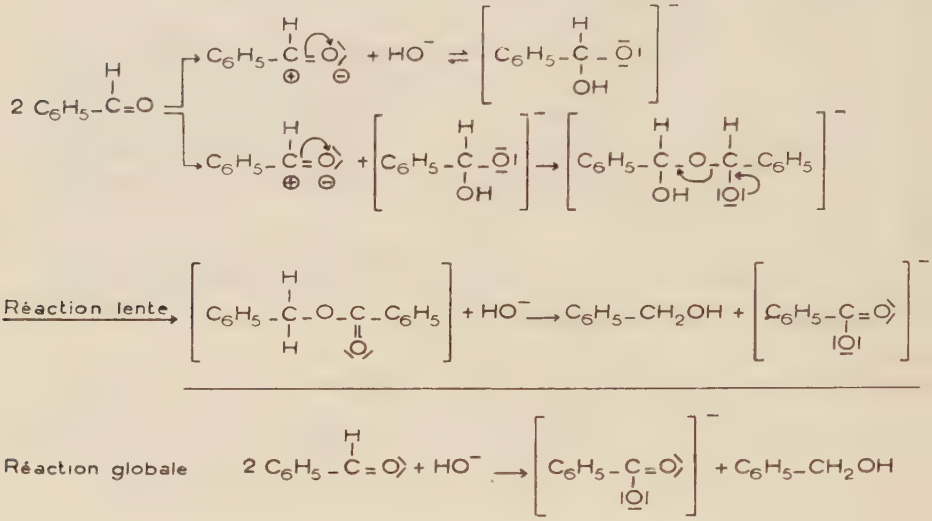
Aldéhydes aliphatiques. — L'étude cinétique effectuée par Hammett et ses collaborateurs [20] au sujet de l'aldéhyde formique permet d'admettre le mécanisme suivant :



Réaction globale : $2\ R-CH=O + HO^- \longrightarrow \left[R-C(=O)-O^-\right] + R-CH_2OH$

Aldéhydes aromatiques — Avec les aldéhydes aromatiques, tels que l'aldéhyde benzoïque, on observe la formation de benzoate de benzyle par addition de deux molécules d'aldéhydes suivie d'auto-oxydo-

réduction en ion benzoate et alcool benzylique selon la réaction de Cannizzaro, dont Alexander [17] a mis en lumière le mécanisme :



Ainsi donc, avec les aldéhydes aliphatiques, deux ions HO^- entrent en réaction, mais l'un seulement disparaît, l'autre joue le rôle de catalyseur. Un seul ion HO^- intervient dans le cas des aldéhydes aromatiques. Dans les deux cas, il est logique qu'il se produise une baisse du pH (qui ne descend cependant jamais au-dessous de 7), qui explique l'action des aldéhydes sur la coloration du milieu réactionnel.

CINQUIÈME PARTIE

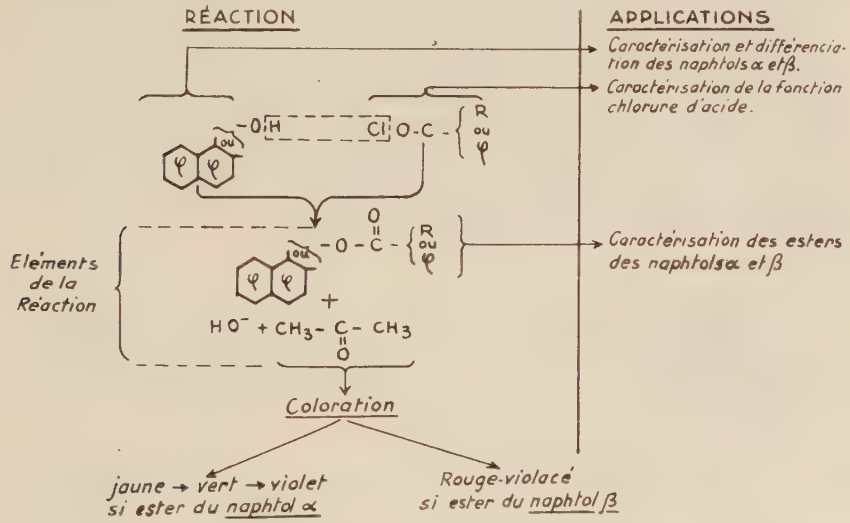
APPLICATIONS ANALYTIQUES ET PHARMACEUTIQUES

La réaction acétone-ester des naphtols en milieu alcalin est susceptible d'applications intéressantes en analyse, et plus spécialement en pharmacie. Elles sont d'ordre qualitatif et quantitatif.

Chapitre premier.

Applications qualitatives.

La réaction permet de caractériser et de différencier les deux naphtols isomères α et β et, d'autre part, de caractériser la fonction chlorure d'acide. La principe de ces méthodes est représenté par le schéma suivant :



A. — *Caractérisation et différenciation des naphtols α et β.*

S'il s'agit d'un ester, la réaction est pratiquée directement. Dans le cas d'un naphtol libre, il devient nécessaire d'effectuer l'estérification préalable en utilisant un chlorure d'acide selon la technique suivante :

Dans un tube à essai, on introduit successivement :

quelques milligrammes de naphtol;
0,5 ml environ de chlorure d'acide.

On porte à l'ébullition deux à trois minutes, puis on refroidit. On ajoute alors 2 à 3 ml de HOK ou HONa à 10 % à l'ester formé, puis 5 ml d'acétone. On chauffe légèrement pour accélérer la réaction.

Avec le naphtol β, il se développe une coloration rouge violacé.

Avec le naphtol α, la coloration, d'abord jaune, vire au vert, puis, lentement, au violet.

B. — *Caractérisation de la fonction chlorure d'acide.*

Si, par action sur le naphtol β, d'un composé à identifier, on obtient une réaction positive, dans les mêmes conditions expérimentales que précédemment, c'est qu'il s'agit d'un chlorure d'acide. Dans ces conditions, seul un composé de ce groupe est capable d'estérifier le naphtol β, les anhydrides d'acide et les acides eux-mêmes ne réagissant pas.

Les chlorures d'acétyle, de propionyle, de benzoyle, conduisent à des résultats positifs.

C. — *Recherche du benzonaphtol et du bétol dans un médicament.*

Du point de vue pharmaceutique, la réaction permet la recherche du benzonaphtol et du bétol dans une préparation pharmaceutique [1]. Il est inutile d'extraire l'ester du naphtol; le médicament est traité directement par un excès d'acétone, et on ajoute quelques gouttes d'une solution alcaline N. On chauffe, et il se développe une coloration rouge violacé s'il y a présence de benzonaphtol ou de bétol. Nous avons appliqué la méthode aux préparations suivantes :

1° Granulé avec :

charbon animal	15 g
héxaméthylène-tétramine	2 g
benzonaphtol	5 g
sucre anisé	78 g

2° Comprimés de même composition.

3° Cachets avec :

benzonaphtol	0,40 g
dermatol	0,10 g

4° Cachets avec :

benzonaphtol salicylate de bismuth bicarbonate de soude	0,20 g

5° Potion avec :

benzonaphtol	1 g
sirop de coing	30 g
eau	70 g

6° Poudre avec :

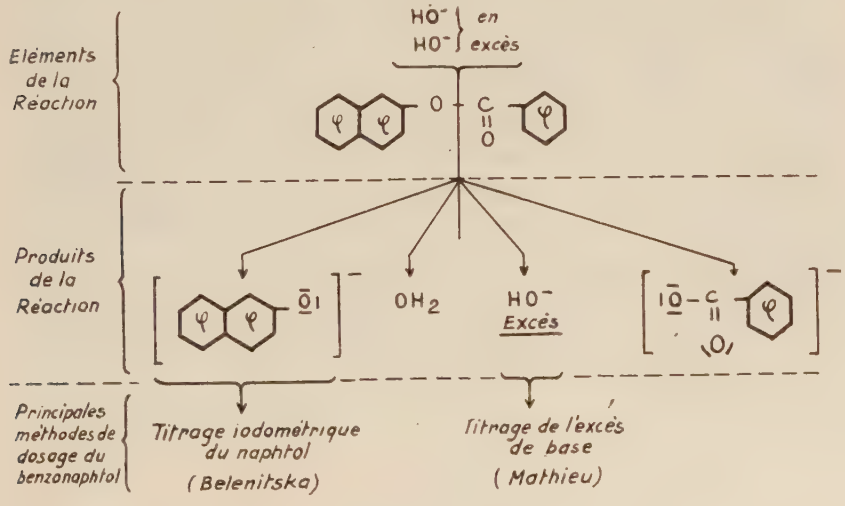
benzonaphtol	0,10 g
salicylate de bismuth	»
sucre	»
poudre de badiane	2 g

Rappelons que la sensibilité de la réaction est de 0,1 mg par millilitre d'acétone pour le benzonaphtol et de 0,2 mg par millilitre d'acétone pour le bétol.

Chapitre II.

Applications quantitatives.

Si l'on considère les méthodes d'identification et de dosage des esters benzoïque et salicylique du naphtol β proposées par différents auteurs ou inscrites à diverses pharmacopées, on constate que toutes sont fondées sur l'hydrolyse du groupe ester de la molécule à l'aide d'une lessive alcaline concentrée (saponification) selon le schéma suivant :



L'identification du benzonaphtol est fondée alors sur la caractérisation du naphtol et de l'acide estérifiant; le dosage, soit sur le titrage de l'excès de base [18], soit sur le titrage iodométrique du naphtol libéré suivant la méthode de Belenitska [2].

1° *La méthode acidimétrique* est celle qui est utilisée d'une manière générale pour le dosage des esters.

A un poids connu de l'ester à doser, on ajoute un volume connu d'hydroxyde de potassium en solution alcoolique normale et en excès. On chauffe au réfrigérant à reflux pour éviter le départ de l'alcool et du produit à doser, si celui-ci est volatil. Il y a saponification. L'acide de l'ester se combine à une partie de la base. L'alcool ou le phénol libéré donne un alcoolate ou un phénolate de potassium. Mais l'alcool et le phénol étant sans action sur la phtaléine employée comme indicateur, l'hydroxyde combiné à ces corps se comporte comme libre, tout comme celui qui ne s'est pas combiné. On titre donc l'excès de base par l'acide sulfurique normal et on en déduit la quantité d'ester.

2° *Dans la méthode iodométrique* [2], on saponifie le benzonaphtol par l'hydroxyde de potassium en présence d'alcool à 95° à l'ébullition; on neutralise le mélange réactionnel (*β* naphtolate de potassium et benzoate de potassium) par l'acide chlorhydrique et on ajoute un peu de carbonate acide de sodium, puis de l'eau. Le titrage est effectué au moyen d'une solution d'iode 0,1 N en présence d'empois d'amidon.

La saponification est une opération longue. Notre méthode permet de l'éviter : elle est d'une réalisation facile et se prête tout particulièrement au dosage des esters du naphtol *β* dans les médicaments. Nous l'avons appliquée aux préparations pharmaceutiques déjà mentionnées.

Un poids connu de médicament est traité par l'acétone dans laquelle les esters du naphtol *β* sont très solubles. On complète à un volume connu par addition d'eau distillée et d'acétone de façon à réaliser un mélange eau-acétone à 20 %. Dans un tube bouchant à l'émeri, on introduit 10 ml de cette solution 0,1 ml de HOK N et on porte à 40° pendant une heure. On refroidit alors et on fait la lecture au photomètre; on déduit, à l'aide de la courbe d'étalonnage, la concentration de la solution et, par suite, le pourcentage de la drogue dans le médicament.

Dans les limites où la loi de Beer-Lambert est vérifiée, un colorimètre de Duboscq est suffisant; il faut alors opérer par comparaison avec une solution de concentration connue en ester du naphtol.

CONCLUSION

Les esters du naphtol β se colorent en violet en milieu acétonique alcalin. Nous avons étudié en détail cette réaction susceptible d'applications pratiques.

I. — Nous avons, tout d'abord, déterminé le rôle des éléments de la réaction :

1° La comparaison entre les différentes cétones montre que le maximum de réactivité est donné par les cétones ionisables et peu énolisables. C'est la diméthylcétone, ou acétone ordinaire, qui conduit aux meilleurs résultats. La coloration n'est pas imputable au groupe carbonyle, car les aldéhydes ne la donnent pas.

2° La fonction ester est indispensable. La nature de l'acide estérifiant est indifférente; par contre, la réaction semble liée à la molécule du naphtol β.

3° La réaction n'est correcte qu'en milieu très alcalin. En milieu aqueux, seuls sont valables les hydroxydes dont le pK_A est supérieur à 10. Elle est également possible en milieu anhydre, en présence d'éthylate de sodium ou de potassium, d'amidure de sodium ou de sodium métallique, dont nous avons expliqué le rôle.

II. — Nous avons étudié l'influence des différents facteurs physico-chimiques sur la réaction. La concentration en ions HO^- et la température augmentent la vitesse de la réaction. La nature de la coloration est modifiée sous l'influence de l'eau, du temps, du pH et aussi des aldéhydes.

L'eau la fait virer au violet, puis au rouge; avec le temps, elle devient jaune, le virage étant irréversible, tandis que le milieu devient plus acide; une diminution du pH la fait passer au jaune, mais réversiblement : par alcalinisation, la coloration violette réapparaît. Quant aux aldéhydes, ils se comportent de la même façon, sans doute par suite de leur oxydation en acide.

Dans tous les cas, nous avons construit les courbes représentatives des phénomènes observés.

III. — La réaction peut être attribuée à la formation d'un composé d'addition entre un ion carbéniate formé à partir de l'acétone et le carbonyle de l'ester dont le carbone est polarisé positivement. En présence d'un excès d'ions HO^-, la coloration est moins stable par suite de leur fixation sur l'acétone pour donner un composé inactif. L'évolution de la réaction peut être comparée au processus de Claisen.

IV. — La réaction obéissant à la loi de Beer-Lambert, dans un intervalle de concentrations déterminées, devient applicable à un dosage colorimétrique des esters du naphtol β.

V. — Nous avons indiqué les applications qualitatives et quantitatives de la réaction. Elle permet l'identification des chlorures d'acides (après formation de l'ester correspondant du naphtol β), la différenciation des deux naphtols isomères, la recherche et le dosage des esters officinaux du naphtol (benzoate ou benzonaphtol; salicylate ou bétol) dans les médicaments.

BIBLIOGRAPHIE

1. Mesnard (P.), Romain (P.), Marzat (J.). — *Bull. Soc. Pharm.*, Bordeaux, 1952, **90**, 3 et 6.

2. Belenitska. — *Farmatševtichni J.*, 1939, **12**, 19.

3. Mesnard (P.), Romain (P.), Clanet (F.). — *Bull. Soc. chim.*, 1954, **6**, 712; *Bull. Soc. pharm.*, Bordeaux, 1954, **92**, 8.

4. Eistert. — Tautomérie et mésomérie. Presse univ. de Fr., 1949, p. 42-43.

5. — Tautomérie et mésomérie, p. 36.

6. Arndt (F.) et Martius (C.). — *An. der. Chem.*, 1932, **499**, 252.

7. Meyer (K. H.). — *Ber. d. Chem. ges.*, 1914, **47**, 828.

8. Grignard. — Traité de chimie org., t. VII, p. 1136.

9. — Traité de chimie org., t. VII, p. 1339.

10. Freer et Lachmann. — *Amer. Chem. J.*, 1897, **19**, 878.

11. Freer. — *Amer. Chem. J.*, 1907, **38**, 367.

12. Eistert. — Tautomérie et mésomérie, p. 132.

13. Mesnard (P.), Romain (P.), Clanet (F.). — Com. Soc. chim. fr., 10 déc. 1954.

14. Day (A. R.). — Electronic mechanisms of organic reactions, p. 137.

15. Fredenhagen et Bonhöffer. — *Z. Physik. Chem.*, 1938, **181**, 379.

16. Hammett. — Physical Organic Chemist. Mc. Graw-Hil Book C°, New-York, 1940.

17. Alexander. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1947, **69**, 289.

18. Cité in Mathieu. — Analyse chimique volumétrique. Masson, Paris, 1946, p. 145.

DEUXIÈME THÈSE

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

TITRIMÉTRIE DES ACIDES ET DES BASES EN SOLVANTS NON AQUEUX

Vu :
Le Président,
P. MESNARD.

Vu :
Pour le Doyen :
l'Assesseur,
R. SIGALAS.

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 13 décembre 1954.
Le Recteur,
E. DELAGE.

24440. — Imprimeries Delmas, Bordeaux.

Dépôt légal effectué en 1956 (2e trim.).